

УДК 616.61-06:616.127-005.8

## КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

А. УРСТА<sup>1,4</sup>, Е. ХАРЬКОВ<sup>1</sup>, М. ПЕТРОВА<sup>1</sup>, О. УРСТА<sup>2</sup>, А. КОТИКОВ<sup>3</sup>, А. КИСЕЛЕВ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский  
университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ. Красноярск, Россия

<sup>2</sup> Негосударственное учреждение здравоохранения  
«Дорожная клиническая больница на ст. Красноярск ОАО РЖД». Красноярск, Россия

<sup>3</sup> Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Красноярское краевое патологоанатомическое бюро». Красноярск, Россия

<sup>4</sup> Федеральное государственное казенное учреждение «425-й военный госпиталь»  
Министерства обороны РФ, филиал № 2. Красноярск, Россия

В статье обсуждается проблема почечных осложнений при интервенционных вмешательствах на коронарных артериях. Представлен обзор последних исследований возникновения контраст-индуцированной нефропатии у больных с острым коронарным синдромом. Приведены определения контраст-индуцированной нефропатии, ее патогенез и факторы риска развития, характеристика рентгеноконтрастных веществ, меры профилактики контраст-индуцированной нефропатии у больных с острым коронарным синдромом.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, контраст-индуцированная нефропатия, контраст-индуцированное острое почечное повреждение, рентгеноконтрастные вещества.

## CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY IN SUBJECTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

A. URSTA<sup>1,4</sup>, E. KHARKOV<sup>1</sup>, M. PETROVA<sup>1</sup>, O. URSTA<sup>2</sup>, A. KOTIKOV<sup>3</sup>, A. KISELEV<sup>4</sup>

<sup>1</sup> State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education  
Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup> Non-governmental Healthcare Institution Road Clinical Hospital at Krasnoyarsk Station  
of OJSC "Russian Railways". Krasnoyarsk, Russia

<sup>3</sup> Regional State Budgetary Healthcare Institution Krasnoyarsk Post-mortem Bureau.  
Krasnoyarsk, Russia

<sup>4</sup> Federal State-Owned Enterprise Military Hospital # 425  
of the Ministry of Defence of the Russian Federation, branch # 2. Krasnoyarsk, Russia

The article discusses the issue of renal complications in coronary arteries interventions. A review of the latest researches about contrast-induced nephropathy occurrence in patients with acute coronary syndrome is presented. We gave a definition of a contrast-induced nephropathy, its pathogenesis and development risk factors, characteristics of radiopaque substances, preventive measures of contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome.

**Key words:** acute coronary syndrome, contrast-induced nephropathy, contrast-induced acute renal injury, radiopaque substances.

Одним из приоритетных вопросов отечественного здравоохранения, требующих немедленного их решения, является патология сердечно-сосудистой системы. Ишемическая болезнь сердца, особенно ее острые формы, является основной причиной смертности и инвалидизации населения Российской Федерации. Визуализация сосу-

дов коронарного русла имеет большое значение для диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. В настоящее время в России недостаточно внимания уделяется проблемам почечных осложнений при интервенционных вмешательствах на коронарных артериях. В связи с широким распространением диагности-

ческих и лечебных процедур с использованием рентгеноконтрастных препаратов контраст-индуцированная нефропатия (КИН) и сегодня является актуальной проблемой в клинической практике кардиологов [1].

С целью визуализации коронарных артерий и проведения реваскуляризации миокарда больным ишемической болезнью сердца проводят коронароангиографию (КАГ) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) с использованием рентгеноконтрастных средств. Как и большинство инвазивных процедур, интервенционные вмешательства на сосудах коронарного русла связаны с риском осложнений. Возможные осложнения эндоваскулярных вмешательств включают в себя смерть пациента, развитие инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, необходимость проведения экстренного аортокоронарного шунтирования (АКШ), развитие КИН и осложнения в местах доступа к сосудам, такие как кровотечение, окклюзия, рассечение, псевдоаневризма и артериовенозная аневризма [1]. Эти малоинвазивные процедуры требуют использования йодсодержащих рентгеноконтрастных средств (РКС), которые, как известно, не только оказывают прямое токсическое действие на эпителий почечных канальцев, но и вызывают нарушение почечной гемодинамики с медуллярной ишемией [2, 9]. Наиболее ожидаемы токсические эффекты РКС и развитие КИН у пациентов с исходным нарушением функции почек [9]. Имеющиеся данные однозначно свидетельствуют о том, что даже кратковременное транзитное ухудшение функции почек после введения РКС ассоциируется с ухудшением почечного и сердечно-сосудистого прогноза, приводя к повышению общей смертности [2].

Контраст-индуцированная нефропатия – острое нарушение функции почек, возникающее в течение 48–72 ч после внутрисосудистого введения РКС. Несмотря на появление более новых и безопасных йодсодержащих контрастных веществ, риск развития КИН остается одной из важных проблем [3].

Существуют два тождественных понятия: контраст-индуцированная нефропатия (КИН) и контраст-индуцированное острое почечное повреждение (КИОПП). Критериями КИН являются: увеличение в сыворотке содержания уровня сывороточного креатинина (SCr) до 44,2 мкмоль/л (0,5 мг/дл), или на >25 % от исходного уровня, после введения контрастного вещества, проявление через 24–48 ч после введения ЧВ при отсутствии альтернативных причин для повышения SCr [4, 15].

Термин «острое почечное повреждение» (ОПП) был принят в 2004 году вместо понятия

«острая почечная недостаточность», диагностические критерии которого четко не установлены. В 2012 году опубликованы первые рекомендации по диагностике и лечению ОПП [5, 6]. Рабочая группа Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) предлагает унификацию определения ОПП независимо от причины. Поэтому термин «КИОПП» необходимо использовать при возникновении ОПП в результате внутрисосудистого применения РКС. Поэтому мы считаем нецелесообразным разделять эти два понятия.

Критерии развития ОПП по KDIGO (2012) следующие. Первый – нарастание креатинина сыворотки крови до 26,5 мкмоль/л и более в течение 48 ч, второй – нарастание креатинина сыворотки крови в 1,5 раза и более от исходного в течение 7 дней, третий – снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч подряд [5, 6].

Оценка степени риска вероятности развития КИН производится по шкале R. Mehran et al. [7].

Факторы риска КИН могут быть связаны с РКС и/или непосредственно с пациентом, а именно: РКС – осмолярность, большой объем, путь введения, повторное применение через 72 ч, осложнения при предыдущем применении, предшествующая почечная недостаточность, сахарный диабет с почечной недостаточностью, уменьшение эффективного внутрисосудистого объема, длительная гипотензия, метаболические нарушения, множественная миелома, нефротоксические препараты, пожилой возраст, артериальная гипертензия, анемия, протеинурия, сепсис, атопическая аллергия.

Патофизиология КИН до конца не изучена, но в настоящее время большое значение придается нарушению почечной гемодинамики и прямому влиянию РКС на почечные канальцы [4].

Возникновение и развитие КИН связано с токсичным действием йода, входящим в РКС, обусловлено следующими основными механизмами [8]: непосредственным токсическим действием РКС на эпителий клеток канальцев почек [8], изменением гемодинамики в почечных артериях, подвергшихся воздействию РКС, с развитием гипоксии [9, 10], эндогенными биологическими нарушениями, наряду с увеличением количества свободных радикалов кислорода и/или снижением активности антиоксидантных ферментов [9–11].

Полученные данные согласуются с имеющимся на сегодняшний день мнением о роли нарушения почечной функции как дополнительного фактора риска неблагоприятных исходов в течение года у больных с острой сердечной недостаточностью (ОСН), включая пациентов с инфарктом миокарда

с подъемом сегмента ST (ИМпST) [2, 12]. Кроме того, дополнительного рассмотрения требует вопрос о возможной роли ЧКВ в качестве фактора риска, провоцирующего развитие хронической болезни почек (ХБП) наряду с острым коронарным синдромом (ОКС) [2].

Следует отметить, что в настоящее время рассматривают ряд клиничко-анамнестических факторов в качестве возможных предикторов развития КИН, хотя нет единства в их оценке и необходимости учета, для прогнозирования указанного вида поражения почек [2].

Главными факторами риска КИН является пожилой возраст и большой объем контрастного вещества [3]. Введение РКС не всегда провоцирует развитие КИН [13]. Существует четыре класса современных РКС: высокоосмолярные ионные мономеры торговых марок «Урографин», «Гипак», низкоосмолярные ионные димеры («Гексабрикс»), низкоосмолярные неионные мономеры («Оптирей», «Омнипак», «Ультравист», «Ксентикс»), изоосмолярные неионные димеры («Визипак») [14].

Контрастирующие свойства всех этих препаратов определяются концентрацией йода. При одинаковых концентрациях йода и равных параметрах введения контрастирование сосудов и тканей препаратами всех этих классов примерно одинаково. При условиях одинаковой контрастирующей способности основное влияние на выбор препарата оказывают параметры, определяющие безопасность РКС. Среди них важнейшими являются нефротоксичность РКС и риск аллергических и анафилактических реакций, связанных с его введением. Нефротоксичность определяется согласно рекомендациям рабочей группы по безопасности контрастных средств при Европейском обществе урогенитальной радиологии (ESUR) и трактуется как состояние, при котором признаки нарушения функции почек (повышение креатинина сыворотки более чем на 25 % от исходного уровня или (в абсолютных значениях) более чем на 44 мкмоль/л (эквивалент 0,5 мг/дл) отмечаются в течение 3 дней, следующих за внутрисосудистым применением контрастного средства при отсутствии альтернативных причин [14].

Выделяют несколько основных факторов, определяющих безопасность контрастного препарата: осмолярность, вязкость, гидрофильность, растворимость и электрическая активность (ионность). Относительно крови человека, осмолярность которой составляет 280 мОсм/кг  $H_2O$ , контрастные препараты могут быть низкоосмолярными (до

1200 мОсм/кг  $H_2O$ ), высокоосмолярными (выше 1200 мОсм/кг  $H_2O$ ) и изоосмолярными. Высокая осмолярность раствора приводит к расширению сосудов и возникновению «сладж-эффекта», что отрицательно воздействует на эндотелий, кровяные клетки, клеточные мембраны и протеины. При этом высокая вязкость контрастного вещества улучшает контрастность изображения, но ухудшает микроциркуляцию в почках. Высокая гидрофильность и низкая липофильность молекулы уменьшают вероятность взаимодействия контрастного вещества с клеткой и снижают вероятность осложнений. Ионные РКС имеют осмолярность вдвое большую, чем неионные растворы, что делает их более опасными препаратами для применения [15].

До сих пор пока не удалось синтезировать молекулу контрастного вещества, которая бы сочетала в себе только положительные качества: большое количество атомов йода (для высокого качества изображения), высокую гидрофильность и растворимость, небольшую вязкость и низкую осмолярность. Поэтому на сегодняшний день в интервенционной ангиологии применяют контрастные препараты с оптимальным соотношением между полезными и нежелательными их свойствами [15].

В почечных канальцах РКС не реабсорбируется. Период полувыведения его при внутрисосудистом применении у пациентов с нормальной функцией почек составляет около 2 ч и в течение 4 ч экскретируется около 75 % назначенной дозы, а в течение 24 ч – 98 % [6]. Приблизительно через 150 мин концентрация РКС стремительно снижается у пациентов с нормальной почечной функцией, но у пациентов с выраженным нарушением функции почек эта фаза отсрочена [9]. Осложнениями при введении РКС являются рефлексорные реакции, падение артериального давления, изменение частоты сердечных сокращений и возникновение различных аритмий. Более значимые осложнения – тошнота, рвота, кожный зуд, крапивница, анафилактический шок, отек легких и контраст-индуцированная нефропатия [15].

У пациентов с ОКС существует риск снижения фильтрационной функции почек. Даже среди больных, не получавших РКС, в 23,8 % случаев, отмечается увеличение содержания креатинина в сыворотке крови. Причем согласно общепринятым в клинической практике рекомендациям [16] в 6,3 % случаев повышение его уровня в течение 3 дней после начала лечения соответствует диагностическим критериям КИН [16].

Возможными причинами и патогенетическими механизмами такого снижения фильтрационной функции почек у этих больных могут являться клинические особенности течения основного заболевания и индивидуальные системные реакции организма больного, в том числе и со стороны почечной паренхимы, развивающиеся на нарушения кровообращения в сердечной мышце [16].

Обнаруженные данные подтверждают существующие представления о важной роли внутрисосудистого введения РКС в угнетении фильтрационной функции почек [16]. У пациентов, не получавших РКС, частота случаев с выраженным приростом уровня СК (на 25 % и более от исходных значений) отмечается почти в 6 раз реже, чем у больных после ЧКВ [16].

Авторами проводилась оценка госпитального прогноза у больных с ОИМ с подъемом сегмента ST, больных со сниженной функцией почек. Ими установлено, что в целом риск госпитальной смертности при ОИМпСТ у пациентов со сниженной функцией почек достоверно выше, чем у пациентов с нормальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). У пациентов с ОИМпСТ со сниженной функцией почек, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), госпитальная смертность ниже, чем у пациентов без вмешательства. Среди пациентов с ОИМпСТ, которым было проведено ЧКВ, достоверной разницы в риске госпитальной смертности между группами с нормальной и сниженной функцией почек не получено [17].

Рекомендуемое максимальное количество рентгеноконтрастного средства (РКС) для введения при нормальной почечной функции рассчитывается по формуле:

Макс. объем РКС в мл = вес (в кг)  $\times$  5.

При почечной дисфункции:

Макс. объем РКС в мл = клиренс креатинина (мл/мин)  $\times$  5.

Использование РКС у пациентов с электролитными нарушениями, в состоянии шока или застойной сердечной недостаточности допускается только по жизненным показаниям. Схема профилактики КИН предложена Российским научным обществом интервенционных кардиологов (РНОИК): в/в гидратация 0,9 % р-р NaCl за 2 ч до и спустя 24 ч после введения РКС со скоростью 1,0 мл/кг/ч, при сердечной недостаточности – 0,5 мл/кг/ч; дополнительно обильное питье весь период обследования, стимуляция диуреза лазиксом в/в 0,5 мг/кг при отрицательном балансе диуреза, контроль диуреза и уровня креатинина

в течение 3 суток после введения РКС, отмена метформина, нестероидных противовоспалительных средств и цитотоксических антибиотиков за 48 ч до вмешательства, у больных со сниженной функцией почек рекомендовано использование низко- или изоосмолярных РКС (кроме йоксаглата и йогексола), использование катетеров малого калибра и автоматических инжекторов, ограничение объема вводимого РКС [18].

Таким образом, адекватная гидратация с применением антиоксидантов, уменьшение в два раза количества вводимой жидкости у больных с сердечной недостаточностью позволяют избежать ухудшения почечной функции даже у больных с исходной почечной дисфункцией при введении больших объемов РКС. Современные изо- и низкоосмолярные РКС крайне редко вызывают ухудшение функции почек, они одинаково безопасны для применения в интервенционной кардиологии и ангиологии [13].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Туренко О. И., Лебедева А. Ю., Гордеев И. Г., Волков Н. А. Проблема контрастиндуцированной нефропатии в кардиологии. Российский кардиологический журнал. 2011; 89 (30): 78–86.
2. Turenko O. I., Lebedeva A. Ju., Gordeev I. G., Volov N. A. Problema kontrastinducirovannoj nefropatii v kardiologii. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2011; 89 (30): 78–86.
3. Калаева В. В., Каретникова В. Н., Осокина А. В., Груздева О. В., Кашталап В. В., Евсеева М. В., Быкова И. С., Зыков М. В., Шафранская К. С., Барбараши О. Л. Факторы риска контрастиндуцированной нефропатии у больных с инфарктом миокарда. Клиническая медицина. 2014; 9: 39–45.
4. Kalaeva V. V., Karetnikova V. N., Osokina A. V., Gruzdeva O. V., Kashtalap V. V., Evseeva M. V. i dr. Faktory riska kontrastinducirovannoj nefropatii u bol'nyh s infarktom miokarda. Klinicheskaja medicina. 2014; 9: 39–45.
5. Белопухов В. М., Якупов И. Ф., Айнутдинова И. А., Иванова А. Ю. Нарушение функции почек у больных с инфарктом миокарда и чрескожными коронарными вмешательствами в до- и послеоперационном периоде. Медицинский альманах. 2013; 28 (4): 55–56.
6. Belopuhov V. M., Jakupov I. F., Ajnutdinova I. A., Ivanova A. Ju. Narushenie funkicii почек u bol'nyh s infarktom miokarda i chreskoznyimi koronarnymi vmeshatel'stvami v do- i posleoperacionnom periode. Medicinskij al'manah. 2013; 28 (4): 55–56.
7. Nikolsky E., Mehran R. Understanding the consequences of contrast-induced nephropathy. Rev. Cardiovasc. Med. 2003; 4 (5): 10–18.
8. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции (клинические рекомендации). Российский кардиологический журнал. 2014; 112 (8): 7–37.
9. Serdechno-sosudistyj risk i hronicheskaja bolezny' почек: strategii kardioneftroprotekcii (klinicheskie rekomendacii). Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2014; 112 (8): 7–37.



6. Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int*, (Suppl). 2012; 2: 1–164.
7. Mehran R., Aymong E. D., Nikolsky E. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1393–1399.
8. Katzberg R. W. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology.* 1997; 204: 297–312.
9. Волгина Г. В. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики. *Нефрология и диализ.* 2006; 8 (1): 1–13.
- Volgina G. V. Kontrast-inducirovannaja nefropatija: patogenez, faktory riska, strategija profilaktiki. *Nefrologija i dializ.* 2006; 8 (1): 1–13.
10. Дунаева А. Р., Щербакова А. С., Хафизов Т. Н., Загидуллин Н. Ш. Контраст-индуцированная нефропатия при коронароангиографии. *Практическая медицина.* 2014; 79 (3): 35–40.
- Dunaeva A. R., Shherbakova A. S., Hafizov T. N., Zagidulin N. Sh. Kontrast-inducirovannaja nefropatija pri koronarografi. *Prakticheskaja medicina.* 2014; 79 (3): 35–40.
11. Paweena Susantitaphong, Somchai Eiam-Ong. Oxygen preconditioning prevents contrast-induced nephropathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 162–163.
12. Барбараш О. Л., Зыков М. В., Быкова И. С., Кашта-лап В. В., Каретникова В. Н., Барбараш Л. С. и др. Роль дисфункции почек и мультифокального атеросклероза в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. *Кардиология.* 2013; 53 (9): 26–32.
- Barbarash O. L., Zykov M. V., Bykova I. S., Kashtalap V. V., Karetnikova V. N., Barbarash L. S. i dr. Rol' disfunkcii pochetk i mul'tifokal'nogo ateroskleroza v ocenke prognoza u bol'nyh infarktom miokarda i podemom segmenta ST. *Kardiologija.* 2013; 53 (9): 26–32.
13. Дундуа Д. П., Карташов Д. С., Бабунашвили А. М., Артамонова Ю. В., Кавтеладзе З. А. Неизбежна ли контраст-индуцированная нефропатия в ответ на введение рентгенконтрастного вещества? *Медицинская визуализация.* 2010; 6: 25–31.
- Dundua D. P., Kartashov D. S., Babunashvili A. M., Artamonova Ju. V., Kavteladze Z. A. Neizbezhna li kontrast-inducirovannaja nefropatija v otvet na vvedenie rentgenkon-
- trastnogo veshhestva? *Medicinskaja vizualizacija.* 2010; 6: 25–31.
14. Мынкина Н. Ю. Безопасность рентгенконтрастных средств: фокус на нефротоксичность. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2012; 2 (1): 68–70.
- Myunkina N. Ju. Bezopasnost' rentgenkontrastnyh sredstv: fokus na nefrotoksichnost'. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2012; 2 (1): 68–70.
15. Доморадская А. И. Контраст-индуцированная нефропатия: факторы риска. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2011; 1 (4): 27–32.
- Domoradskaja A. I. Kontrast-inducirovannaja nefropatija: faktory riska. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2011; 1 (4): 27–32.
16. Ватутин Н. Т., Зинкович М. И., Шевелев А. Н. Распространенность нарушения функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом. *Архив внутренней медицины.* 2015; 23 (3): 30–32.
- Vatutin N. T., Zinkovich M. I., Shevelev A. N. Rasprostranennost' narushenija funkicii pochetk u pacientov s ostrym koronarnym sindromom. *Arhiv vnutrennej mediciny.* 2015; 23 (3): 30–32.
17. Макарычева О. В., Хмара Т. Н., Назаров А. В., Якушева Н. В., Скрыпник Д. В., Васильева Е. Ю., Шнектор А. В. Экстренное чрескожное вмешательство и госпитальный прогноз у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST со сниженной функцией почек. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2011; 24: 84.
- Makarycheva O. V., Hmara T. N., Nazarov A. V., Jakushева N. V., Skrypnik D. V., Vasil'eva E. Ju. i dr. Jekstrennoe chreskoznozhnoe vmeshatel'stvo i gospital'nyj prognoz u bol'nyh ostrym infarktom miokarda s podemom segmenta ST so snizhennoj funkciej pochetk. *Mezhdunarodnyj Zhurnal Intervencionnoj Kardioangiologii.* 2011; 24: 84.
18. Витько Н. К., Тер-Акопян А. В., Панков А. С., Тагаев Н. Б. Применение рентгенконтрастных веществ в интервенционной кардиологии и ангиологии: история, осложнения и их профилактика. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2012; 2 (1): 29–34.
- Vit'ko N. K., Ter-Akopjan A. V., Pankov A. S., Tagaev N. B. Primenenie rentgenkontrastnyh veshhestv v intervencionnoj kardiologii i angiologii: istorija, oslozhnenija i ih profilaktika. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2012; 2 (1): 29–34.

Статья поступила 19.04.2016

Для корреспонденции:

**Харьков Евгений**  
 Адрес: 660041, Красноярск,  
 ул. Курчатова, 17  
 Тел.: 8 (391) 246-94-09  
 E-mail: harkov-50@mail.ru

For correspondence:

**Kharkov Evgeniy**  
 Address: 17, Kurchatova st., Krasnoyarsk,  
 660041, Russian Federation  
 Tel.: +7 (391) 246-94-09  
 E-mail: harkov-50@mail.ru